

류마티스수막염: 신경계 증상과 병리 소견

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 연세대학교 의과대학 병리학교실^a

이기정 임수환 김도환^a 김승우 이문규 조양제 이병인 허 경 김세훈^a

Rheumatoid Meningitis: Neurologic Manifestation and Pathologic Findings

Ki Jeong Lee, MD, Soo Hwan Yim, MD, Do Whan Kim, MD^a, Seung Woo Kim, MD, Moon Kyu Lee, MD, Yang-Je Cho, MD, Byung In Lee, MD, Kyoung Heo, MD, PhD, Se Hoon Kim, MD, PhD^a

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pathology^a, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Rheumatoid meningitis, one of the most severe complications of rheumatoid arthritis, presents various symptoms such as headache, confusion, loss of consciousness, seizure, fever, and focal neurological deficits. A 63-year-old man with the history of rheumatoid arthritis presented with intermittent left leg weakness, seizures and later developed fever and confusion. Brain MRI demonstrated leptomeningeal enhancement in right fronto-parietal area. Brain biopsy revealed multifocal suppurative inflammation. After aggressive immunosuppressive treatment, he had gradually recovered and the lesion was reduced on a follow-up MRI.

J Korean Neurol Assoc 30(4):301-304, 2012

Key Words: Meningitis, Rheumatoid arthritis

류마티스수막염(rheumatoid meningitis)은 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)의 드문 중추신경계 합병증으로, 뇌수막에 염증이 발생하여 다양한 신경계 이상을 보이는 질환이다.¹ 이 질환의 병태생리는 아직 확실하지 않고, 진단방법이나 치료지침도 정립되지 않았으나, 면역억제치료에 잘 반응하며, 치료가 늦어질 경우 영구적인 신경계 후유증이 남을 수 있으므로, 빠른 진단이 중요하다.² 류마티스수막염은 2010년까지 약 29예 정도 보고되었고,³ 국내에서는 1예가 보고되었으나,⁴ 실제로는 이보다 발병률이 높을 것으로 추정된다. 저자들은 간헐적인 왼쪽 다리 근력저하때문에 병원에 온 류마티스관절염 환자에서, 뇌생검으로 류마티스수막염을 확인하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

63세 남자 환자가 간헐적인 왼쪽 다리의 근력저하때문에 응급실에 왔다. 30년 전부터 류마티스관절염으로 개인병원에서 일주일에 한 번 methotrexate 10 mg과 매일 prednisolone 5 mg, folic acid 1 mg, tacrolimus 1 mg을 복용하였으며, 장기간 스테로이드 치료를 받은 적도 있었다. 내원 1개월 전에는 방에서 혼자 있다가 의식이 혼미하고 얼굴이 창백한 상태로 발견되었으며 5분 후에 정상으로 회복되었다. 내원 8일 전에는 집 앞에서 의식을 잃은 채 발견되었는데, 당시 위쪽으로 안구편위가 있었고, 왼쪽 팔과 다리에 경련이 있었다. 약 5분 후에 의식이 회복되었고 경련 후 혼동은 없었으나, 수 시간 동안 왼쪽 다리에 근력저하가 있었다. 이 증상 때문에 집 근처 병원에서 일과성 뇌허혈 가능성이 있다고 듣고, 항혈소판제제를 복용하기 시작하였다. 내원 6일 전에도 왼쪽 다리에 힘이 없다고 느꼈으며, 수 시간 후에 회복되었다. 내원 당일 다시 왼쪽 다리에 근력저하가 약 5분 정도 지속되는 일이 2차례 있어 신경과에 입원하였다.

입원 당시 신체징후는 정상이었고, 의식은 명료하였다. 신경계진찰에서 국소적인 신경계 이상은 없었다. 뇌척수액검사에서

Received February 7, 2012 Revised March 20, 2012

Accepted March 20, 2012

* Kyoung Heo, MD, PhD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yeonse-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1607 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kheo@yuhs.ac

적혈구 $0/\text{mm}^3$, 백혈구 $0/\text{mm}^3$, 단백질 40.0 mg/dL , 뇌척수액내 당 62 mg/dL 이었으며, 혈청 adenosine deaminase는 3.2 mg/dL 이었다. 결핵뇌척수액도말검사, 뇌척수액세균배양과 세포검사는 정상이었다. 혈청 류마티스인자는 215.0 IU/mL , anti-cyclic citrullinated peptide antibody는 33.80 U/mL 로 모두 증가되어 있었다. 타병원에서 시행한 뇌 자기공명영상에서 우측 전두엽 고랑(sulcus) 부위에 고신호 강도가 보였으며(Fig. 1-A), 본원에서 다시 시행한 뇌자기공명영상에서는 우측 전두엽 고랑 부위에 고신호 강도와 조영증강이 있었다. 확산강조영상에서 급성 뇌경색은 없었으며, 자기공명혈관조영술에서 협착이나 폐쇄는 없었다. 이러한 영상 결과와 임상 경과를 종합할 때 연수막암증(leptomeningeal carcinomatosis) 또는 류마티스수막염(rheumatoid meningitis)이 의심되었다. 뇌파검사에서, 양측 전두엽 또는 우측 전두엽에서 독립적으로 나타나는 5-6 Hz의 리듬 활동이 빈번하게 있었다(Fig. 2). 암증증을 배제하기 위해 시행한 전신 양전자 방출단층촬영에서 종양의 증거는 없었다. 자기공명영상에서 보인 병변에 대한 뇌생검을 권유하였으나, 환자가 거절하고 퇴원하였다. 퇴원 시 발작에 대해 levetiracetam 1000 mg 을 시작하였으며, 류마티스관절염에 대해서는 기존의 약물에 hydrochloroquine 200 mg , triamcinolone 2 mg 을 추가하였다.

이후 환자는 개인 병원에서 약물 치료를 지속하였다. 퇴원 1

개월째 시행한 뇌자기공명영상에서 이전에 있던 우측 전두엽 고랑 부위에 고신호 강도와 조영증강이 두정엽 주위까지 확산되어 있어, 뇌생검을 재차 권유하였으나 거절하였다. 이후 tacrolimus가 경련발작과 관련이 있을 수 있다고 하여 환자가 복용하지 않았고, methotrexate 복용을 빠뜨리는 경우가 많았으며, 자의로 항뇌전증약도 복용하지 않다가, 퇴원 2개월째 전신경련 발작이 일어나 개인 병원에서 oxcarbazepine 600 mg 투여를 새로 시작하였다. 퇴원 3개월째 환자는 1주일 정도 고열과 식욕부진, 경구섭취 저하를 보이다가, 불안해하고 가족들도 못 알아보는 혼돈 증상이 있어 재입원하였다. 입원 당시 체온이 38.5°C 로 높았으며, 다른 신체징후는 정상이었다. 각성 상태였으나, 지남력 장애를 보였고, 안절부절 못하는 양상이었다. 국소 신경계 이상은 없었다. 혈청 전해질검사에서 Na^+ 이 122 mEq/mL 로 저나트륨혈증 상태였으며, 뇌척수액검사에서 적혈구 $1/\text{mm}^3$, 백혈구 $9/\text{mm}^3$, 단백질 53.4 mg/dL , 뇌척수액내 당 34 mg/dL 이었다. 도말검사, 세균배양검사와 세포검사는 정상이었다. 혈청 류마티스 인자는 374.0 IU/mL , anti-cyclic citrullinated peptide antibody는 34.92 U/mL 로 이전보다 약간 더 증가하였다. 자가면역질환에 대한 혈청 항체검사는 모두 정상이었다. 추적 뇌자기공명영상에서 우측 전두두정엽에 고신호 강도는 더욱 악화되었으며, 수막염 또는 류마티스관절염의 수막침범에 맞는 결과를 보였다(Fig. 1-B).

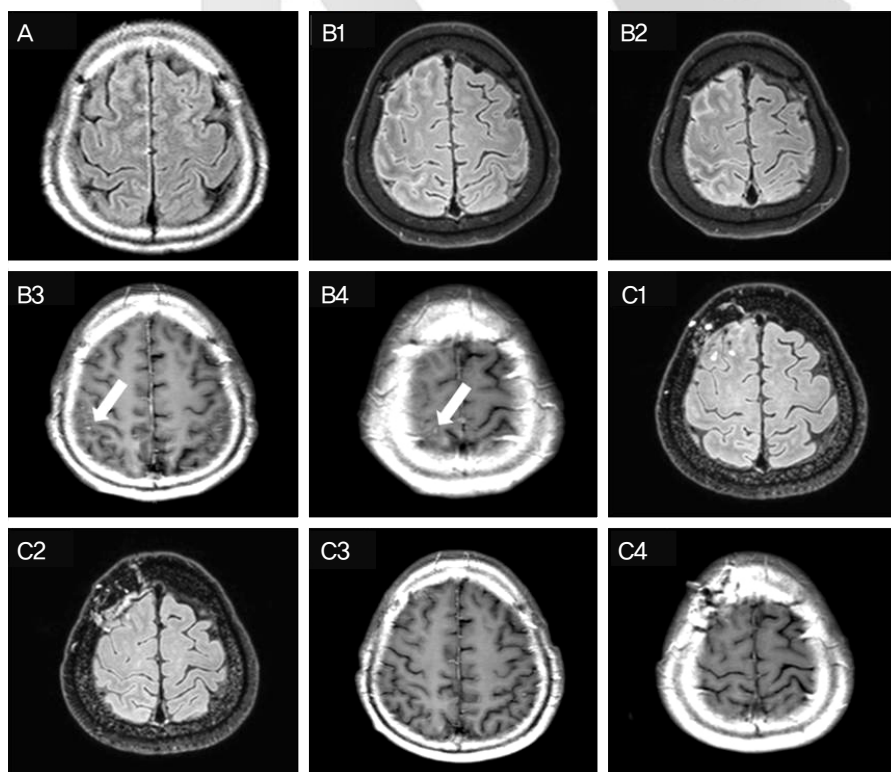


Figure 1. The first brain MRI taken at other hospital before the first admission shows sulcal hyperintensity in right frontal lobe (A). Before the steroid pulse therapy, the MRI scans show sulcal hyperintensity in right fronto-parietal lobe and slight leptomeningeal enhancement (white arrows) in the corresponding lesion (B. 1-4). After 2 months of immunosuppressive treatment, brain MRI shows reduced sulcal signal and leptomeningeal enhancement (C. 1-4).

Oxcarbazepine을 중단하고 치료를 하면서 저나트륨혈증은 교정되었으며, 의식도 점차 회복되었다. 우측 전두엽 뇌막과 길질 뇌생검을 시행하였으며, 육안과 현미경으로 보았을 때 심한 만성 염증 병변이 있었다(Fig. 3A-D). 생검 조직의 acid fast bacilli culture, diastase-periodic-acid-schiff 염색에서 미생물은 발견되지 않았으며, 류마티스관절염 병력과 임상증상을 고려할 때 류마티스수막염 또는 류마티스결절이 의심되었다.

환자는 3일간 고용량 스테로이드 치료(매일 methylprednisolone 250 mg)를 받았으며, 이후 prednisone 5 mg, triamcinolone 2 mg과 hydroxychloroquine 200 mg을 유지하였다. 이외에 매일 tacro-

limus 1 mg, 매주 methotrexate 10 mg 같은 면역억제치료를 지속하였다. 약 2주간의 치료 후 시행한 뇌자기공명영상에서 우측 전두두정엽 고신호 강도의 면적이 약간 감소되었으며, 치료 2개월째 시행한 추적 뇌자기공명영상에서는 병변의 크기가 현저하게 감소하였다(Fig. 1-C). 면역억제치료 6개월째 외래 내원할 때까지 왼쪽 다리 근력저하나 경련은 다시 발생하지 않았다.

고 찰

류마티스수막염은 1954년 Ellman 등⁵이 처음 보고한 이후 전

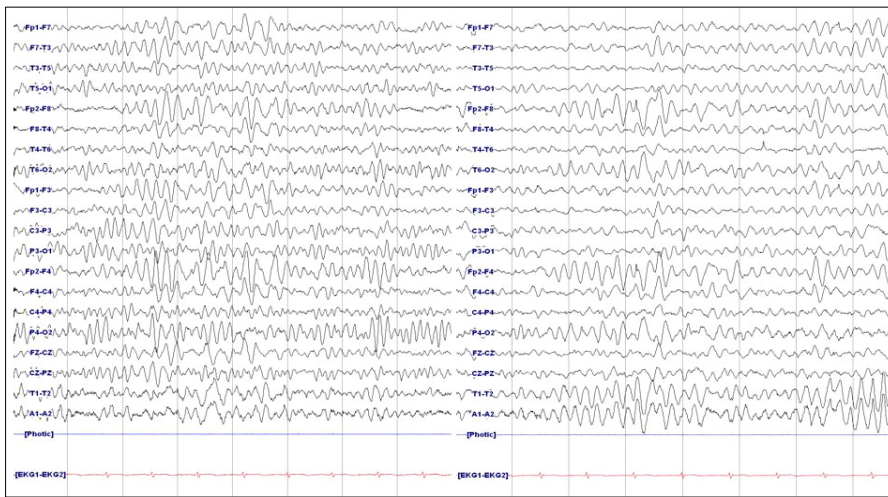


Figure 2. EEG shows bifrontal and independent right frontal 5-6 Hz rhythmic waves.

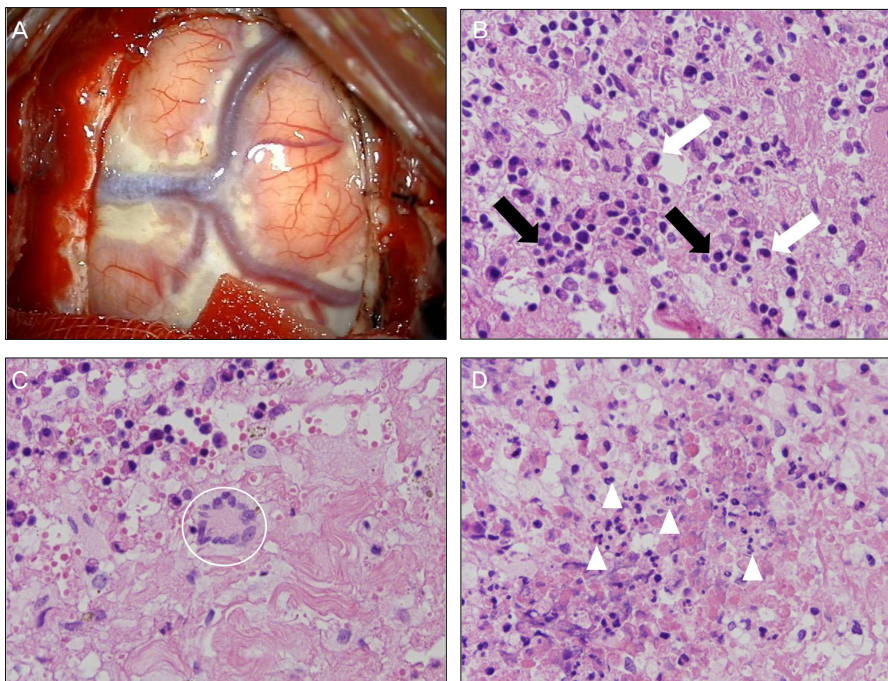


Figure 3. Findings of brain biopsy. Gross finding shows suppurative dural infiltration in right frontal lobe (A). Microscopic findings show lymphocytic (black arrows) or plasmacytic (white arrows) infiltration (B, H&E ×400), multinucleated giant cell (inside the white circle) (C, H&E ×400) and neutrophilic infiltration (open arrows) (D, H&E ×400).

세계적으로 약 30예 정도만 보고되었을 뿐, 정확한 유병률은 연구되어 있지 않다. 류마티스수막염은 초기 증상과 검사결과가 중추신경계 감염질환과의 감별이 어렵고, 확진을 위해서는 뇌생검과 같은 침습적 시술이 필요하여, 치료가 늦어지기도 한다. 류마티스관절염에서 수막침범을 잘 일으키는 위험요소는 아직 연구되지 않았다. 보고된 예에서는 대부분 류마티스관절염 유병기간이 2년 이상이었으나, 류마티스관절염을 진단받기 10년 전부터 신경계 증상이 발생한 예도 있어, 유병기간이 긴 것이 반드시 수막침범의 위험인자라고 보기는 어렵다.¹

류마티스관절염이 수막을 침범했을 때 나타날 수 있는 증상으로는 의식저하, 혼동, 뇌신경기능장애, 경련이나 근력저하가 있으며,^{2,6,7} 치료를 받지 않은 경우 사망하거나 심각한 신경계 후유증을 남길 수 있다.⁷ 이 환자는 처음에 간헐적인 왼쪽 다리의 근력저하로 타병원에 갔는데, 뇌자기공명영상에서 뇌경색은 없었으나, 근력저하가 악화화 호전을 반복하여 일과성 뇌허혈로 진단받고 항혈소판제를 복용하기 시작하였다. 그러나 이후로도 다리 근력저하는 간헐적으로 반복되었으나 확산강조영상에서 뇌경색은 없었고, 자기공명혈관조영검사에서도 뇌혈관 이상은 없었다. FLAIR영상에서 고신호 강도와 조영증강을 보이는 병변이 음성운동발작(negative motor seizure)을 일으킬 수 있는 상전두이랑에 있었고, 뇌파에서도 우측 전두엽에서 우세한 5-6 Hz의 리듬활동이 나타나서, 왼쪽 다리의 간헐적인 근력저하는 음성운동발작(negative motor seizure)일 가능성이 높다고 생각하였다. 또한 이 환자가 두 번째 입원했을 때 혼동과 고열을 호소하였는데, 혼동은 oxcarbazepine과 연관된 저나트륨혈증 때문일 가능성도 있으나, 고열은 저나트륨혈증만으로 설명할 수 없어, 류마티스수막염의 증상으로 생각하였다.

류마티스수막염에서 중요한 수막자극징후와 뇌척수액 검사에서 뇌척수액세포증가증이 항상 나타나는 것은 아니다. 다만 뇌척수액 검사에서 단백질 증가는 대부분의 예에서(측정된 19예 중 14예) 있었다.¹ 혈청검사에서 류마티스인자와 anti-cyclic citrullinated peptide antibody가 증가하는 것은 류마티스관절염 환자에서 흔하며 수막침범을 예측할 수 있는 인자는 되지 못한다. 그러나 뇌척수액내 류마티스인자가 강양성인 것은 류마티스수막염을 시사한다는 보고가 있으며,⁸ 현재까지 보고된 30예를 살펴보면, 뇌척수액내 류마티스인자를 측정한 3예 중에서 2예에서 양성이었다.¹ 류마티스수막염 환자에서 뇌척수액내 류마티스 인자가 음성인 경우에 대한 설명으로, 류마티스수막염이 국소 면역반응을 일으키기 때문에 병변에서 먼 부위에서 채취한 뇌척수액에서는 류마티스인자가 음성일 수 있다는 가설이 있다. 실제로 요추부 척수에 병변이 있는 류마티스수막염 환자에서, 요추부 천자로 채취한 뇌척수액에서는 류마티스인자가

강양성이지만, 수조에서 동시에 채취한 뇌척수액에서는 류마티스인자가 약양성으로 확인된 예가 있다.⁸

류마티스수막염의 영상 특징은 FLAIR에서 보이는 고신호 강도와 조영증강으로, 경수막염(pachymeningitis) 또는 연수막염(letomeningitis)에 합당하여, 영상만으로 감염성 수막염과의 감별은 어렵다. 현재까지 류마티스수막염으로 확진하여 보고된 예에서는 모두 뇌생검(또는 부검)을 시행하였으며,¹ 경질과 연수막이 두꺼워지고, 림프구, 형질세포와 조직구 같은 염증세포 침윤이 있었다.

류마티스수막염에 대한 확립된 치료 지침은 아직 없다. 치료를 받지 않는 경우 사망할 수도 있는 심각한 질환이지만, 초기에 면역억제치료를 받으면, 일반적으로 예후는 좋은 것으로 알려져 있다.¹⁹ 보고된 30예 중에서 20예가 스테로이드 치료를 받았으며 이 중 14예에서 증상이 호전되었다.³ 그러나 임상적으로 감염성 수막염과 감별이 어려워 면역억제치료가 늦어지는 문제가 있다. 따라서 류마티스관절염 병력이 있는 환자에서 뇌수막염 징후가 있고, 신경계 이상을 보일 경우, 류마티스수막염을 염두에 두고, 뇌자기공명영상과 뇌생검으로 확인해야 한다.

REFERENCES

1. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, et al. Diffuse chronic leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis. *Mod Rheumatol* 2009;19:556-562.
2. Kurne A, Karabudak R, Karadag O, Yalcin-Cakmakli G, Karli-Oguz K, Yavuz K, et al. An unusual central nervous system involvement in rheumatoid arthritis: combination of pachymeningitis and cerebral vasculitis. *Rheumatol Int* 2009;29:1349-1353.
3. Matsushima M, Yaguchi H, Niino M, Akimoto-Tsuji S, Yabe I, Onishi K, et al. MRI and pathological findings of rheumatoid meningitis. *J Clin Neurosci* 2010;17:129-132.
4. Kim HY, Park JH, Oh HE, Han HJ, Shin DI, Kim MH. A case of rheumatoid meningitis: pathologic and magnetic resonance imaging findings. *Neurol Sci* 2011;32:1191-1194.
5. Ellman P, Cudkovic L, Elwood JS. Widespread serous membrane involvement by rheumatoid nodules. *J Clin Pathol* 1954;7:239-244.
6. Cellerini M, Gabbrilli S, Maddali Bongi S, Cammelli D. MRI of cerebral rheumatoid pachymeningitis: report of two cases with follow-up. *Neuroradiology* 2001;43:147-150.
7. Kato T, Hoshi K, Sekijima Y, Matsuda M, Hashimoto T, Otani M, et al. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:475-480.
8. Markenson JA, McDougal JS, Tsairis P, Lockshin MD, Christian CL. Rheumatoid meningitis: a localized immune process. *Ann Intern Med* 1979;90:786-789.
9. Chou RC, Henson JW, Tian D, Hedley-Whyte ET, Reginato AM. Successful treatment of rheumatoid meningitis with cyclophosphamide but not infliximab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1114-1116.